PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
A61K 7/48, 31/505 // (A61K 31/505, 31:19, 31:17)

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/15148

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 1995 (08.06.95)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03999

(22) Internationales Anmeldedatum: 1. December 1994 (01.12.94)

(30) Prioritätsdaten:
P 43 41 001.4 2. December 1993 (02.12.93) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: RIPPKE, Frank [DE/DE]; Eichenstrasse 59, D-20255 Hamburg (DE). SAUERMANN, Gerhard [DE/DE]; Hambrook 14, D-24649 Wiemersdorf (DE). SCHREINER, Volker [DE/DE]; Eimsbüttler Chaussee 67, D-20259 Hamburg (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: TOPICAL PREPARATIONS CONTAINING L-ARGININE

(54) Bezeichnung: TOPISCHE ZUBEREITUNGEN MIT EINEM GEHALT AN L-ARGININ

(57) Abstract

Disclosed are cosmetic and dermatological topical preparations containing a) L-arginine or its salts, acid addition salts, esters or amides, b) urea and c) folic acid or its salts, used for prophylaxis and/or treatment of dry and scaly skin, both cosmetically and in combatting skin diseases, in particular atopy or psoriasis.

(57) Zusammenfassung

Kosmetische und dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an a) L-Arginin oder dessen Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden, b) Harnstoff und c) Folsäure oder deren Salzen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von trockener und schuppiger Haut in der Kosmetik und bei Hautkrankheiten, insbesondere Atopie oder Psoriasis.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	**GA**	Gabon	**MR**	Mauretanien
AU	Australien	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MW**	Malawi
BB	Barbados	**GE**	Georgien	**NE**	Niger
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**NL**	Niederlande
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland	**NO**	Norwegen
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**NZ**	Neuseeland
BJ	Benin	**IE**	Irland	**PL**	Polen
BR	Brasilien	**IT**	Italien	**PT**	Portugal
BY	Belarus	**JP**	Japan	**RO**	Rumänien
CA	Kanada	**KE**	Kenya	**RU**	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**KG**	Kirgisistan	**SD**	Sudan
CG	Kongo	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SE**	Schweden
CH	Schweiz	**KR**	Republik Korea	**SI**	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	**KZ**	Kasachstan	**SK**	Slowakei
CM	Kamerun	**LI**	Liechtenstein	**SN**	Senegal
CN	China	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tschad
CS	Tschechoslowakei	**LU**	Luxemburg	**TG**	Togo
CZ	Tschechische Republik	**LV**	Lettland	**TJ**	Tadschikistan
DE	Deutschland	**MC**	Monaco	**TT**	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	**MD**	Republik Moldau	**UA**	Ukraine
ES	Spanien	**MG**	Madagaskar	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	**ML**	Mali	**UZ**	Usbekistan
FR	Frankreich	**MN**	Mongolei	**VN**	Vietnam

Topische Zubereitungen mit einem Gehalt an L-Arginin

Die vorliegende Erfindung betrifft kosmetische und dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an L-Arginin und Harnstoff.

Zubereitungen für trockene und schuppende Haut enthalten normalerweise feuchtigkeitsbindende Substanzen wie Glyzerin, Pyrollidoncarbonsäuresalze oder Milchsäure bzw. die Feuchtigkeitsbindung der Hornschicht erhöhende Komponenten wie Harnstoff oder geeignete, die epidermalen Lipidstrukturen in ihrer Funktion unterstützende Lipide wie Cholesterin. Ihre Wirkung ist aber nicht immer befriedigend, insbesondere bei Atopie (Neurodermitis) und Psoriasis.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist somit, der Haut bessere Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, welche trockene, schuppige Zustände der Haut und Altershaut vermeiden helfen oder erträglicher gestalten und beseitigen.

Aufgabe der Erfindung war es insbesondere, Wirkstoffe und topische Zubereitungen mit solchen Wirkstoffen zur

Verfügung zu stellen, welche trockene Haut verhindern oder nach dem Auftreten lindern oder schnell zum Abklingen bringen, also zur Prophylaxe und/oder Behandlung geeignet sind.

Trockene Haut und schuppige Haut und Altershaut können als kosmetisch zu behandelnde Störungen angesehen werden. Starkes Schuppen dagegen, insbesondere bei Atopie oder Psoriasis auftretendes Schuppen der trockenen Haut kann auch als schwerwiegendere dermatologische Störung bezeichnet werden.

Diese Aufgabe wird gelöst durch kosmetische und dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an

a) L-Arginin oder dessen Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden,
b) Harnstoff und
c) Folsäure oder deren Salzen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Wirkstoffkombination, bestehend aus a), b) und c):

a) L-Arginin oder dessen Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden,
b) Harnstoff und
c) Folsäure oder deren Salzen.

Sie dient, wie auch die topischen Zubereitungen, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von trockener und schuppiger Haut und der Altershaut, insbesondere der durch endogene oder chronologische Alterung geschädigten Haut, in der Kosmetik und bei Hautkrankheiten, bei denen solche Symptome auftreten, z.B. bei Atopie (Neurodermitis) oder Psoriasis.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe und topischen Zubereitungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von trockener und schuppiger Haut und der Altershaut, insbesondere der durch endogene oder chronologische Alterung geschädigten Haut,
in der Kosmetik und bei Hautkrankheiten, bei denen solche Symptome auftreten, z.B. bei Atopie oder Psoriasis.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich hervorragend zur Behandlung der bei atopischer Dermatitis und Psoriasis sichtbaren und fühlbaren Hautschäden und zur Behandlung bei mit Juckreiz verbundenen Hauterkrankungen.

Damit werden die gestellten Aufgaben gelöst.

Es war für den Fachmann nicht vorauszusehen, daß die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination und daß kosmetische oder dermatologische Zubereitungen mit wirksamen Gehalten an den Wirkstoffen gemäß der Erfindung sich hervorragend zur Prophylaxe und Behandlung der angegebenen Hauterscheinungen eignen.

Bevorzugte Salze von L-Arginin sind wasserlösliche Salze, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Sulfate, Acetate, Caprylate oder Zitrate.

Geeignete Ester des L-Arginins sind z.B. solche, die mit kurzkettigen und mittelkettigen Alkoholen erhalten

werden, vorzugsweise mono-Alkohole, insbesondere aber Methanol, Ethanol oder Propanol. Bevorzugt werden die Ethylester.

Bevorzugte Amide sind kurz- und mittelkettige mono- und di-Alkylamide.

Alkyle der vorstehenden Substituenten enthalten z.B. bis zu 12, vorzugsweise bis zu 6 Kohlenstoffatome.

L-Arginin und seine Derivate zeichnen sich auch durch ein besonders gutes Hautpenetrationsvermögen aus.

L-Arginin und seine Derivate sind vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 - 7,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung, in den erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen enthalten.

Der Harnstoffgehalt beträgt beispielsweise 0,01 - 30 Gew.-%, insbesondere 0,1 - 10 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Besonders geeignete Salze der Folsäure sind wasserlösliche Salze, insbesondere Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze.

Folsäure und ihre Salze sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen bevorzugt in Mengen von 0,0001 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 1,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, enthalten.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen können auf an sich üblichen Formulierungsgrundlagen beruhen und zur Behandlung der Haut im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer Behandlung im Sinne der pflegenden Kosmetik dienen.

Besonders vorteilhafte Zubereitungen werden ferner erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit Antioxidantien kombiniert werden.

Die erfindungsgemäßen Antioxidantien können vorteilhaft aus der Gruppe der üblichen kosmetischen und dermatologischen Antioxidantien gewählt werden, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus Tocopherolen und deren Derivaten, besonders α-Tocopherol bzw. α-Tocopherylestern, insbesondere α-Tocopherylacetat, ferner Sesamol, Gallensäurederivaten wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Laurylgallat, dem Konyferylbenzoat des Benzoeharzes, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure, Citronensäure, Phosphorsäure, Lecithin, Trihydroxybutyrophenon, Carotinen, Vitamin-A und dessen Derivaten, insbesondere Retinylpalmitat, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Monoisopropylcitrat, Thiodipropionsäure, EDTA sowie EDTA-Derivaten, Cystein, Glutathion und Ester Harnsäure, Liponsäure und Ester, Carotine, Schwermetallcomplexbildner wie delta-Aminolävulinsäure und Phytinsäure.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen enthalten bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 6 Gew.-%,

bezogen auf das Gesamtgewicht, an einem oder mehreren Stoffen aus der Gruppe der Antioxidantien.

Bevorzugt ist, die erfindungsgemäßen Antioxidantien aus der Gruppe der Tocopherole und deren Derivaten zu wählen.

Insbesondere war nicht vorauszusehen gewesen, daß die erfindungsgemäße Kombination bzw. die genannte Kombination kombiniert mit Antioxidantien die Hornschicht feuchter, weniger schuppig und dehnbar machen, ihre Durchblutung und Versorgung verbessern und die Schutz- und Barrierefunktion gegenüber exogenen Noxen wie UV-Strahlung, Solventien und Tensiden verbessern.

Ferner war nicht vorauszusehen gewesen, daß die Kombinationen zu hautverträglichen Produkten führen bzw. deren Verträglichkeit steigern und bei gesunder Haut nicht in die hauteigene Mikroflora eingreifen würden.

Zur Anwendung werden die Zubereitungen in der für Kosmetika oder Dermatika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge aufgebracht.

Besonders bevorzugt sind Haut- und Handpflegepräparationen, Sonnenschutz und After-sun-Präparate, Wasch- und Duschpräparate mit hautpflegender Funktion.

Dermatologische und kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung können in verschiedener Form vorliegen. So können z.B. wäßrige, alkoholische oder wäßrig-alkoholische Lösungen, Emulsionen vom Typ

Öl-in-Wasser (O/W), Emulsionen vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), multiple Emulsionen z.B. vom Typ Wasser-in Öl-in-Wasser (W/O/W), Gele, Hydrodispersionen, feste Stifte oder Aerosole die o.g. Wirkstoffkombinationen enthalten.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können die üblichen Hilfsstoffe wie Emulgatoren und Konservierungsmittel enthalten.

Bevorzugt sind auch solche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorteilhaft enthalten diese zusätzlich mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment.

Äußerst vorteilhaft sind aber auch solche Zubereitungen, welche nach der Lichtexposition auf die Haut aufgetragen werden, also Après-Soleil-Produkte. Es liegt bei solchen Zubereitungen im Ermessen des Fachmannes, ob zusätzliche UV-Filtersubstanzen verwendet werden sollen oder nicht.

Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z.B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z.B. eine wäßrige, alkoholische oder wäßrig alkoholische Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, eine Hydrodispersion, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Mittel zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, anfeuchtende und/oder feuchhaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;

- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;

- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl, -monoethyl- oder -monobutylether,

Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Emulsionen gemäß der Erfindung z.B. in Form einer Sonnenschutzcreme, einer Sonnenschutzlotion oder einer Sonnenschutzmilch sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haut können als Gele vorliegen, die neben den Wirkstoffen und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln noch organische Verdickungsmittel, z.B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z.B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Erfindungsgemäße Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend

genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugweise ein Polyacrylat ist.

Hydrodispersionen stellen Dispersionen einer flüssigen, halbfesten oder festen inneren (diskontinuierlichen) Lipidphase in einer äußeren wäßrigen (kontinuierlichen) Phase dar.

Im Gegensatze zu O/W-Emulsionen, die sich durch eine ähnliche Phasenanordnung auszeichnen, sind Hydrodispersionen aber im wesentlichen frei von Emulgatoren. Hydrodispersionen stellen, wie im übrigen auch Emulsionen, metastabile Systeme dar und sind geneigt, in einen Zustand zweier in sich zusammenhängender diskreter Phasen überzugehen. In Emulsionen verhindert die Wahl eines geeigneten Emulgators die Phasentrennung.

Bei Hydrodispersionen einer flüssigen Lipidphase in einer äußeren wäßrigen Phase kann die die Stabilität eines solchen Systems beispielsweise dadurch gewährleistet werden, daß in der wäßrigen Phase ein Gelgerüst aufgebaut wird, in welchem die Lipidtröpfchen stabil suspendiert sind.

Feste Stifte gemäß der Erfindung können z.B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester enthalten. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sind die üblichen bekannten

leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nicht-toxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;

- 4-Aminobenzoesäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoesäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoesäureamylester;

- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise
 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester,
 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;

- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise
 Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester,
 Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester,
 Salicylsäurehomomenthylester;

- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise
 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon,
 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon,
 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;

- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise
 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;

- 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-
 -1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;

- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;

- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination von erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren UVB-Filtern bzw. erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, welche auch einen oder mehrere UVB-Filter enthalten.

Es kann auch von Vorteil sein, die Wirkstoffe mit UVA-Filtern zu kombinieren, die bisher üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert.Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination verwendeten Mengen eingesetzt werden.

Es werden auch vorteilhafte Zubereitungen erhalten, wenn die erfindungsgenmäßen Wirkstoffe mit UVA- und UVB-Filtern kombiniert werden.

Auch Kombinationen von den erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren Antioxidantien und einem oder mehreren UVA-Filtern und/oder einem oder mehren UVB-Filtern sind erfindungsgemäß besonders vorteilhaft.

Die kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien

sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise die Wirkstoffe in kosmetische oder dermatologische Formulierungen einarbeitet.

Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 1

Sonnengel LF 4 (transparent)

	Gew.-%
L-Arginin	10
Folsäure	0,1
Harnstoff	5
Benzophenon-4	0,5
Phenylbenzimidazolsulfonsäure	1,3
Acrylamid/Natriumacrylat-Copolymer	1,6
Ethanol	5,0
Glycerin	15,0
NaOH (15-%ig)	q.s.
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES (vollentsalzt)	ad 100,0

Beispiel 2

Hydrodispersion

	Gew.-%
L-Argininhydrochlorid	5,0
Folsäure	0,5
Harnstoff	5
Phenyltrimethicon	1,0
Carbomer (Carbopol 981)	1,0
Hydroxypropylmethylcellulose	0,2
Butylenglycol	3,0
Tromethamin	q.s.
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 3

Sonnenmilch O/W

	Gew.-%
L-Argininhydrochlorid	2,5
Folsäure	0,5
Harnstoff	5,0
Octylmethoxycinnamat	5,0
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,0
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl + Natriumcetearylsulfat	2,5
Glyceryllanolat	1,0
Laurylmethicon Copolyol	0,5
Mineralöl (DAB 9)	5,0
Caprylic/capric Triglyceride	5,0
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,3
Cyclomethicon	2,0

TiO_2	1,0
Glycerin	3,0
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 4

Pflegelotion W/O

	Gew.-%
L-Argininhydrochlorid	2,5
Folsäure	0,25
Harnstoff	5,0
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
$MgSO_4$	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 5

Pflegende Tagescrème O/W

	Gew.-%
L-Argininhydrochlorid	2,5
Folsäure	0,1
Harnstoff	5,0
PEG-5 Glycerylstearat	2,00
Glycerylstearat	3,00
Cyclomethicon	3,00
Caprylic/capric Triglyceride	3,00
Cetylalkohol	3,00
Ethanol	1,00
Hyaluronsäure	0,05
Tocopherylacetat	0,50
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 6

W/O-Creme

	Gew.-%
L-Argininhydrochlorid	2,5
Folsäure	0,5
Harnstoff	5,0
PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer	3,0
Cetyl Dimethicon Copolyol	2,0
Cyclomethicon	4,0
Mineralöl (DAB 9)	4,0
Caprylic/capric Triglyceride	4,0
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.

Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 7

After Sun Lotion

	Gew.-%
L-Argininhydrochlorid	5,0
Folsäure	0,5
Harnstoff	5,0
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl + Natriumcetearylsulfat	2,50
Glycerylstearat SE	0,60
Mineralöl (DAB 9)	4,00
Caprylic/capric Triglyceride	2,00
Schibutter	2,00
Avocadoöl	2,00
Tocopherylacetat	3,00
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,30
Glycerin	4,00
Hyaluronsäure	0,05
Bisabolol	0,05
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 8

Duschmilch

	Gew.-%
L-Argininhydrochlorid	10,0
Harnstoff	10,0
Folsäure	1,0
Sodum Laureth Sulfate	11
Cocamidopropyl Betaine	5

Cocamide DEA	1
PEG-8	1
Soybean Oil	1
Citric Acid	0,1
Sodium Chloride	0,2
Fragrance	0,1
Wasser, demin.	ad 100,00

Patentansprüche

1. Kosmetische und dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an
 a) L-Arginin oder dessen Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden,
 b) Harnstoff und
 c) Folsäure oder deren Salzen.

2. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in Kombination mit Antioxidantien vorliegen.

3. Verwendung der Zubereitungen gemäß Anspruch 1 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von trockener und schuppiger Haut und der Altershaut, insbesondere der durch endogene oder chronologische Alterung geschädigten Haut, in der Kosmetik und bei Hautkrankheiten, insbesondere Atopie oder Psoriasis.

4. Zubereitungen nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt von Substanzen, die UV-Strahlung im UVA- und/oder UVB-Bereich absorbieren.

5. Wirkstoffkombination, bestehend aus
 a) L-Arginin oder dessen Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden,
 b) Harnstoff und
 c) Folsäure oder deren Salzen.

6. Verwendung der Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 5 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von trockener

und schuppiger Haut und der Altershaut, insbesondere der durch endogene oder chronologische Alterung geschädigten Haut, in der Kosmetik und bei Hautkrankheiten, insbesondere Atopie oder Psoriasis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/03999

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48 A61K31/505 //(A61K31/505,31:19,31:17)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S.T.N., Datenbank Lifferant,KARLSRUHE, DE Datenbank Embase, AN= 75062478, siehe die zusammensetzung	1-6
A	DATABASE WPI Week 8613, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 86-084406 & JP,A,61 030 509 (SHISEIDO) 12 February 1986 see abstract	1-6
A	WO,A,91 19478 (WEBER) 26 December 1991 see the whole document	1-6
A	DE,A,22 42 553 (KÖHLER) 7 March 1974 see the whole document	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 February 1995	07.03.95

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/03999

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9119478	26-12-91	DE-C-	4018964	04-07-91
		AT-T-	108993	15-08-94
		AU-B-	645092	06-01-94
		AU-A-	7865791	07-01-92
		CA-A-	2059641	14-12-91
		DE-D-	59102350	01-09-94
		EP-A-	0486632	27-05-92
		ES-T-	2061248	01-12-94
		JP-T-	5500230	21-01-93
DE-A-2242553	07-03-74	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/03999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K7/48 A61K31/505 //(A61K31/505,31:19,31:17)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	S.T.N., Datenbank Lifferant,KARLSRUHE, DE Datenbank Embase, AN= 75062478, siehe die zusammensetzung ---	1-6
A	DATABASE WPI Week 8613, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 86-084406 & JP,A,61 030 509 (SHISEIDO) 12. Februar 1986 siehe Zusammenfassung ---	1-6
A	WO,A,91 19478 (WEBER) 26. Dezember 1991 siehe das ganze Dokument ---	1-6
A	DE,A,22 42 553 (KÖHLER) 7. März 1974 siehe das ganze Dokument -----	1-6

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zumVerständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
22. Februar 1995	07.03.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fischer, J.P.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

tern. nales Aktenzeichen
PCT/EP 94/03999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9119478	26-12-91	DE-C-	4018964	04-07-91
		AT-T-	108993	15-08-94
		AU-B-	645092	06-01-94
		AU-A-	7865791	07-01-92
		CA-A-	2059641	14-12-91
		DE-D-	59102350	01-09-94
		EP-A-	0486632	27-05-92
		ES-T-	2061248	01-12-94
		JP-T-	5500230	21-01-93
DE-A-2242553	07-03-74	KEINE		